

Cisapride sustained release**Patent number:** JP2000502066T**Publication date:** 2000-02-22**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** A61K31/4468; A61K9/28; A61P1/00**- european:** A61K9/20K4B; A61K9/28H6B; A61K31/4468**Application number:** JP19960520975T 19961126**Priority number(s):** WO1996EP05346 19961126; EP19950203309
19951201**Also published as:**WO9720562 (A)
US6126970 (A1)**Report a data error he**

Abstract not available for JP2000502066T

Abstract of corresponding document: **US6126970**

PCT No. PCT/EP96/05346 Sec. 371 Date May 21, 1998 Sec. 102(e) Date May 21, 1998 PCT Filed Nov. 26, 1996 PCT Pub. No. WO97/20562 PCT Pub. Date Jun. 12, 1997 The present invention concerns pharmaceutical dosage forms comprising cisapride-(L)-tartrate or a precursor form thereof, contained in porous structure consisting essentially of one or more polymers which are insoluble or practically insoluble in water or gastro-intestinal fluids and wherein the pores of the porous structure comprise a substance soluble in water or gastro-intestinal fluids adjacent to the surface of the dosage form. The present invention is further concerned with processes for preparing such pharmaceutical dosage forms and with the use of these pharmaceutical dosage forms as a medicine, especially in treating gastro-intestinal disorders, more particularly gastro-oesophageal reflux disease.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BLANK PAGE

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2000-502066
(P2000-502066A)

(43) 公表日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4468		A 6 1 K 31/445	6 0 5
9/28		9/28	C
A 6 1 P 1/00		31/00	6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平9-520975
(86) (22) 出願日 平成8年11月26日 (1996.11.26)
(85) 翻訳文提出日 平成10年3月24日 (1998.3.24)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 6 / 0 5 3 4 6
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 2 0 5 6 2
(87) 国際公開日 平成9年6月12日 (1997.6.12)
(31) 優先権主張番号 9 5 2 0 3 3 0 9 . 0
(32) 優先日 平成7年12月1日 (1995.12.1)
(33) 優先権主張国 ヨーロッパ特許庁 (E P)

(71) 出願人 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
ローゼ・フエンノートシャツプ
ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウルン
ホウトセベーク30
(72) 発明者 バント・クロスター, ゲルベン・アルベ
ルト・エロウテリウス
ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウルン
ホウトセベーク30・ジヤンセン・ファーマ
シューチカ・ナームローゼ・フエンノート
シャツプ
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性シサブリド

(57) 【要約】

本発明は、水または胃腸液に不溶性またはほとんど不溶である一種またはそれ以上のポリマーから本質的になる多孔性構造物中に含まれるシサブリド- (L) -酒石酸塩またはその前駆物質形態を含んでなりそして多孔性構造物の細孔が水または胃腸液に可溶性の物質を剤形の表面に近接して含んでなる製薬投与剤形に関する。本発明はさらに、かかる製薬投与剤形の製造方法並びにこれらの製薬投与剤形の医薬品としての使用、特に胃腸障害、さらに詳しくは胃食道逆流疾患を治療する際の使用に関する。

【特許請求の範囲】

1. 水または胃腸液に不溶性またはほとんど不溶である一種またはそれ以上のポリマーから本質的になる多孔性構造物中に含まれるシサプリドー（L）－酒石酸塩またはその前駆物質形態を含んでなる製薬投与剤形であって、かつ多孔性構造物の細孔が前記剤形の表面に近接して水または胃腸液に可溶性の物質を含んでなる製薬投与剤形。
2. 経口投与に適した錠剤である請求の範囲1に記載の製薬投与剤形。
3. 多孔性構造物がコーティングである請求の範囲1または2に記載の投与剤形。
4. 徐放性錠剤である請求の範囲2または3に記載の錠剤。
5. コーティングが実質的にポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルアルコールのターポリマーからなる請求の範囲4に記載のコーティングされた錠剤。
6. 水または胃腸液に可溶性の物質がサッカロース、塩化ナトリウム、ポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールである請求の範囲5に記載のコーティングされた錠剤。
7. 水または胃腸液に可溶性の物質がシサプリドー（L）－酒石酸塩またはその前駆物質である請求の範囲5に記載のコーティングされた錠剤。
8. コーティング錠剤が第二の外側コーティングでコーティングされる請求の範囲5に記載のコーティングされた錠剤。
9. 前記の第二の外側コーティングがシサプリド、シサプリドー（L）－酒石酸塩またはその前駆物質を含んでなる請求の範囲8に記載のコーティングされた錠剤。
10. 医薬品として使用するための請求の範囲1～9に記載の製薬投与剤形。
11. 適切な溶媒中にポリマーまたはポリマーの混合物を溶解する工程、物質の懸濁液または溶液を調製する工程、製薬錠剤を提供する工程、細孔形成物質の懸濁液または溶液とポリマーまたはポリマーの混合物の溶媒溶液とを併わせてコーティング液を形成する工程、溶液または懸濁液の形態のコーティング液を錠剤

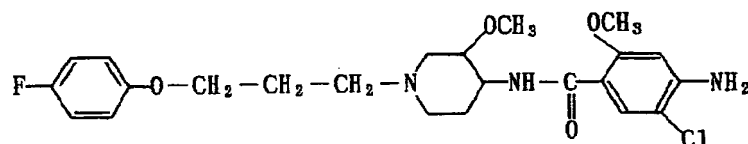
に塗布する工程、および錠剤上のコーティング液を乾燥してコーティング内に不規則に分布した水溶性の細孔形成物質を有するポリマーでコートされた錠剤を提供する工程を含んでなる請求の範囲2に記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

徐放性シサプリド

本発明は、水または胃腸液に不溶性またはほとんど不溶である一種またはそれ以上のポリマーから本質的になる多孔性構造物中に含まれるシサプリド（L）—酒石酸塩またはその前駆物質形態を含んでなる製薬投与剤形であって、かつ多孔性構造物の細孔が水または胃腸液に可溶性の物質を前記剤形の表面に近接して含んでなる製薬投与剤形に関する。本発明はさらに、かかる医薬剤形の製造方法並びにこれらの医薬投与剤形の医薬品としての使用、特に胃腸障害、さらに具体的には胃食道逆流疾患を治療する際の使用に関する。

欧州特許第0, 076, 530号明細書は、胃運動性剤シサプリドおよびその古典的な組成物を開示している。シサプリドは以下の構造式を有する。



シサプリドの系統的化学名は、シス-4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドである。シサプリドは二種の鏡像異性体のラセミ混合物である。シサプリドは優れた胃腸自動運動刺激特性を有しそして抗ドパミン作用活性を有しないと報告されている。各種の胃腸障害に対するその効能はすでに広範に報告されてきた。

それは現在、胃食道逆流疾患の症状、消化不良並びに胃腸自動運動障害に関連する他の症状を治療する医薬品として市販されている。

シサプリドの現在の投与剤形では、シサプリド錠剤の少なくとも1日2回の摂取が必要である。もっと患者に優しい摂取養法、従って患者のコンプライアンスを高める摂取養法は1日1回の投与頻度であろう。シサプリドの1日1回の摂取を可能にする剤形は、本発明の徐放性製剤で提供される。

用語、徐放性（“sustained-release”）、延放性（“ex

tended-release”)および遅放性 (“slow-release”) は本発明の文脈において類義語と考えることができる。

経口投与のためのシサプリドの有用な延放性製剤は、活性成分即ちシサプリドを、12～30時間、好適には15～24時間の長期間に亘って、即ち種々のpH値を持つ胃腸全路に亘って、活性成分を放出すべきである。しかし、シサプリドの溶解度は周囲のpHに極度に依存する。シサプリドの溶解度は、例えば、胃液中のようなpH1～2の強酸性媒体中で最高である。溶解度は、(生理学的)媒体のpHが上昇する場合、例えば、腸中では急速に減少する。それ故、シサプリドの有効な徐放性製剤は、強酸性媒体のみならず弱酸性または中性媒体中でも機能すべきである。さらに、延放性製剤は、製剤が投与されると直ぐに活性成分を放出すべきであり、そして一定の様式、好適には0次乃至1次速度論に従って活性成分を放出すべきである。このプロフィールは、それが投与直後に患者に救済を提供しそして製剤の連続投与の際にも過量が回避されるから、望ましい。

シサプリドの溶解性が極めてpH依存性であるという問題点に対する解決は、
(+) - シス - 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - [1 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] - 3 - メトキシ - 4 - ピペリジニル] - 2 - メトキシベンズアミド [R (R*, R*)] - 2, 3 - ジヒドロキシブタン二酸塩 (1 : 1) (以下「シサプリド - (L) - 酒石酸塩」と呼称する) の使用に見出された。シサプリド - (L) - 酒石酸塩は、ラセミシサプリドと (+) - L - 酒石酸との塩であり、そして欧州特許第0, 076, 530号明細書に化合物番号241として例示されている。

シサプリドの他の塩と比較して、[R (R*, R*)] - 2, 3 - ジヒドロキシブタン二酸、即ち (+) - L - 酒石酸 (天然型の酒石酸) との塩形態は水中で極めて良好な溶解性を示す。シサプリドはラセミ混合物でありそしてL - 酒石酸は単一の鏡像異性体であるから、得られる塩形態は主として二種のジアステレオマー塩: (+) - シサプリド - (L) - 酒石酸塩および (-) - シサプリド - (L) - 酒石酸塩の混合物である。

意外にも、そのシサプリド - (L) - 酒石酸塩はジアステレオマー [(3R, 4

S) (2 R 3 S)] と [(3 S 4 R) (2 R 3 S)] との混合物であり、それは 1 : 1 比の複塩として晶出することが見出された。(このことはX線によって確認される。)(3 R 4 S) および (3 S 4 R) はシサプリドの各鏡像異性体を指し、そして (2 R 3 R) は光学的に純粋なL-酒石酸塩を指す。

シサプリド- (L) -酒石酸塩を含有する製剤は、ラセミ型のシサプリドすなわち (+) -シサプリドおよび (-) -シサプリドの同量を放

出する、即ち換言すればジアステレオマー塩型 (+) -シサプリド- (L) -酒石酸塩および (-) -シサプリド- (L) -酒石酸塩は意外にも同じ溶解速度を有することが見出された。

さらに、シサプリド- (L) -酒石酸塩の製造中に、二種のジアステレオマー塩型の一つが豊富になることは全く検出されないことも見出された。

本出願人の同時係属出願、国際特許出願番号第 E P 9 5 / 0 4 1 9 8 号明細書は、シサプリド- (L) -酒石酸塩が粘性のポリマーの混合物中に埋封されているマトリックス製剤を開示している。前記同時係属出願はまたシサプリド- (L) -酒石酸塩の製造方法も開示している。

この種類のマトリックス製剤の持つ問題点は、かかるマトリックス製剤が食物と同時に摂取される場合、製剤は(数ある中で)機械的応力のために急速に浸食され、そして活性成分の望ましくない即時放出を行うことである。

この問題点は、食物と同時に摂取される場合に投与剤形に掛かる機械的応力にもっと抵抗性がある、以下に記載される剤形を使用することによって解決される。それ故、本発明の目的は、活性物質の溶解速度が長時間に亘って実質的に一定である徐放性製剤を提供することである。このことは、コーティングの速度決定特性がいずれの機械的影響、酵素、表面張力、pHおよび塩濃度もしくはイオン強度にも実質的に非依存性であることを意味する。

本発明は、水または胃腸液に不溶性または実際的に不溶性である実質的に一種またはそれ以上のポリマーからなる多孔性構造物中に含まれるシサプリド- (L) -酒石酸塩またはその前駆物質形態を含んでなる製

薬投与剤形であって、かつ多孔性構造物の細孔が水または胃腸液に可溶性の物質を前記剤形の表面に近接して含んでなる製薬投与剤形を包含する。

特に企図されている製薬投与剤形は、経口投与に特に適する徐放性錠剤である。

シサプリドール（L）-酒石酸塩はこの投与剤形から放出される。シサプリドール（L）-酒石酸塩はそのまま存在することができるか、またはインサイチュで形成されることができる。後者の場合、シサプリドール（L）-酒石酸塩の前駆物質が存在する。

水または胃腸液に不溶性のポリマーは、例えば合成樹脂、ポリアミド、酢酸セルロース、エチルセルロースまたはほとんど不溶性のポリビニルアルコールである。他の例は疎水性単量体成分および親水性単量体成分の非架橋コポリマーであり、疎水性成分は一般式 $\text{CH}_2=\text{CRCOOR}^1$ （式中、Rは水素または CH_3 でありそして R^1 は直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基である）で示される不飽和酸の少なくとも一種のエステルから選ばれそして親水性単量体成分は一種もしくはそれ以上のN-ビニルピロリドン、一般式 $\text{CH}_2=\text{CRCOOR}^2$ （式中、Rは水素またはメチルでありそして R^2 はヒドロキシ末端アルキルまたはアルキルオキシ基である）で示されるアクリル酸またはメタクリル酸から選ばれる。

前記のポリマーは架橋または非架橋であってもよい。前記のポリマーは膨潤性または非膨潤性であってもよい。

かかるポリマーの混合物もまた企図されている。前記の不溶性またはほとんど不溶性のポリマーは製薬学的に許容性であるべきである。

本発明の第一態様は、製薬学的に許容される合成樹脂のような、不溶

性またはほとんど不溶性のポリマーからなる固く凝集した骨格構造物を提供する。その構造物は、構造物の外側に開口した、細孔様の相互接続した管（channel or duct）並びにかかる管中に含有される液に可溶性である、シサプリドール（L）-酒石酸塩を含有する物質を含む。この種類の医薬剤形中では、活性成分、即ち、シサプリドール（L）-酒石酸塩は細孔中に固体として存在してもよい。

胃腸液に暴露された場合、シサプリドー（L）－酒石酸塩を含有する物質は徐々に溶解して活性成分を放出する。投与剤形の表面に近接して、前記の細孔は、シサプリドー（L）－酒石酸塩自体以外の水または胃腸液に可溶性の物質で充填されてもよい。

本発明の第二態様は、シサプリドー（L）－酒石酸塩を含んでなる薬物含有コアおよび前記コア上のコーティングからなる徐放性錠剤を提供する。コーティングは、水または胃腸液中で実質的に無傷で残りそして不溶性であるポリマー物質よりなる。水に易溶性の物質の微小粒子はコーティング中に不規則に分布している。水または胃腸液と接触した場合、これらの物質は前記の液中に容易に溶解し、そして細孔は「開口」（“opened”）または「形成」（“formed”）される。それ故、前記の水に易溶性の物質はまた「細孔形成物質」と呼ばれる。前記のポリマーコーティングは、ポリアミド、酢酸セルロース、エチルセルロースまたは低い水溶性のポリビニルアルコールであつてもよい。かかるコーティングの例は英国特許第1, 186, 990号明細書および米国特許第3, 538, 314号明細書に見出される。

本発明に従って使用される細孔形成物質は水溶性でありかつ製薬学的に許容性であるべきである。興味をを起こさせる細孔形成物質はサッカロ

ース（スクロース）である。使用されてもよい他の物質として、ポリビニルピロリドン、塩化ナトリウム、および1500g／モル、4000g／モルまたは6000／モルのような高分子量のポリエチレングリコールが挙げられる。

細孔形成物質は好適には、錠剤をコーティングするために使用される溶媒に不溶性であるが、必ずしも必要なわけではない。細孔形成物質の粒径は好適には0.5～50μmの範囲内で変わってもよい。

本発明の特別な態様では、細孔形成物質はシサプリドー（L）－酒石酸塩自体である。

本発明の他の特別な態様では、不溶性ポリマーは、易溶性の酸、好適には酒石酸または酸性緩衝剤形成物質を含んでなる。この態様は、酸性の微小環境が剤形の表面の近辺に作り出され得るという追加の利点を有する。この酸性の微小環境

は、シサプリード（L）-酒石酸塩の一部が、例えば、胃を通過する間に形成されたシサプリード塩酸塩のような低い可溶性の塩に転化される場合、幾つかまたはすべての細孔の潜在的目詰まりを除去してもよい。低い可溶性の塩の生成は、胃中の環境が酸性であるから、胃中では問題点ではないが、いったん剤形がもっと弱い酸性である腸系に入ると、それは問題を形成することができる。シサプリードの低い可溶性の塩が細孔中になお存在する場合、腸が低い酸性環境であるので、シサプリードの低い可溶性の塩は沈殿し、剤形の細孔を目詰まりさせてもよい。

細孔中の酸または酸性緩衝剤形成物質の存在はこの問題点を除くことができる。

潜在的目詰まりの問題点は、他の方法によって、例えば、易溶性の酸

または酸性緩衝剤を含んでなる他のコーティングを塗布することによって、解決されてもよい。

上記で使用された用語、酸性緩衝剤とは、シサプリードが可溶性である酸性環境を作り出す緩衝系を指す。

本発明のさらに他の特別な態様では、細孔形成物質は上記の細孔形成物質の混合物である。

上記に説明されたように、コーティングが胃腸液に暴露される場合、細孔形成物質は溶解して細孔が作り出される。製造中、細孔形成粒子は錠剤の表面上およびポリマー層中に不規則に分布する。溶解媒体、即ち、水または胃腸液は、細孔を通してコアまたは固有錠剤中に貫入し、そしてその中に含有された薬物を溶解する。次いで、膜内に生成する溶液は細孔を通して外部に拡散する。拡散速度は、細孔数、細孔の大きさ、胃腸液中での薬物の溶解度のような多数の因子に依存する。これらのパラメーターは容易に制御することができ、そしてそれらは広い範囲内で変わることもできる。膜を通過する拡散速度は、膜内と膜外の間の濃度勾配によって支配され、そして固形形態のいずれの薬物も膜内に存在する限り、薬物の内部濃度は全く一定である。膜外の薬物濃度は、溶解媒体が大量にありそして薬物が患者の胃腸系によって継続的に吸収されるという事実のために、極めて低い。

特に興味を起こさせるコーティングは、欧州特許第0, 2 1 1, 9 9 1号明細書、1987年3月4日公表に記載され、そして実質的にポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルアルコールのターポリマーからなり、そしてターポリマー中には細孔形成物質が不規則に分布している。

細孔形成物質は好適には、各1～10部のポリマーについて1～20部の量で存在してもよい。

本発明によるコーティング錠剤の製造方法は、適切な溶媒中にポリマーまたはポリマーの混合物を溶解し、細孔形成物質の懸濁液または溶液を製造し、医薬錠剤を提供し、細孔形成物質の懸濁液または溶液とポリマーまたはポリマーの混合物の溶媒溶液とを合併してコーティング液を形成し、溶液または懸濁液の形態のコーティング液を錠剤に塗布し、そして錠剤上のコーティング液を乾燥してコーティング内に不規則に分布した水溶性の細孔形成物質を有するポリマーコーティング錠剤を提供する諸工程を含んでなる。

出発製剤は以下の方式で製造される：

- 1) ポリマーまたはポリマーの混合物を適切な溶媒または溶媒の混合物中に溶解する。
- 2) 細孔形成物質を、ボールミル中の乾式微粉碎によってかまたはガラスビーズ粉碎機中の湿式微粉碎によって、規定の粒径、好適には0.5～50 μm の粒径にまで摩砕する。粒子を、上記の適切な溶媒または溶媒の混合物中に分散させそしてポリマー溶液と混合させる。
- 3) 次いで、この様に形成した、溶液または懸濁液の形態のコーティング液を、薬物含有コア上に通常のコーティング法によって塗布する。

かかるコーティング法の例は、パンコーティング法、手動または噴霧コーティング法、バースター (Wurster) コーティング法および他の流動床含有操作法である。

可塑剤もまた、包装および輸送中の膜の弾性を改良するために、コーティング液中に使用されてもよい。可塑剤は一般的に、コーティング液

組成物および最終製品の弾性の必要性の両方に依存して、コーティング液中の0.2～4% (w/w) の濃度で使用される。適切な可塑剤の代表例はアセチルクエン酸トリブチル、ポリエチレングリコールである。

着色剤もまたコーティング液中に取り込むことができる。

コーティング量は、例えば、所期の放出時間並びにコア組成物中のシサプリドー(L)-酒石酸塩の溶解度のような因子に依存する。コーティング量はコーティングの5mg～200mg (w/w) の範囲内である。

上記の薬物含有コアは、シサプリドー(L)-酒石酸塩の外に、ラクトース、トウモロコシ澱粉、微結晶性セルロース、ポリビドン、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状無水シリカおよびポリソルベートのような該技術分野で既知の賦形剤を含んでなる。

第二コーティングは塗布されることで、そして急速放出が望ましい、一つもしくはそれ以上の同一または異なる薬物を含有してもよい。好適には前記の第二コーティングは、シサプリド、シサプリドー(L)-酒石酸塩またはその前駆物質を含んでなる。このコーティング液は好適には水を基材とする糖コーティングであり、それ故後者とターポリマー膜コーティングとの間の封止コーティングが必要であるかまたは望ましいことが多い。

本投与剤形は好適には、約1～100mgの活性成分を含んでなり、興味のあるのは活性分量は20mg～40mgの範囲内である。

本発明の主題である製薬投与剤形は特発性または糖尿病性神経障害に併発する胃不全麻痺、不振迷走神経切断または部分的胃腸切断後の神経性食欲、(症状は主として早期満足、食欲不振、吐き気および嘔吐よりなる)；食道炎の治療的および維持的処置を含む、早期満足、食後充満、

正常量の食事を完結できないこと、鼓張、過剰おくび、食欲不振、吐き気、嘔吐または潰瘍様病訴(上胃分焼けまたは痛み)、胃食道逆流障害を特徴とする、X線または内視鏡検査陰性の上方消化性不快の症状、；位置的および食事的手段が役に立たなかった場合の乳児中：慢性および過剰調節または嘔吐；不十分前方ぜん動および胃および腸内容物の静止を引き起こす運動性機能不全に併発する腸疑

似閉塞症；慢性便秘の長期治療として結腸の前方移動性の回復のような胃腸障害を治療するための医薬品として使用することができる。従って、本発明は、胃腸障害、特に胃食堂逆流疾患を治療する方法をさらに提供する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PLT/EP 96/05346
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/445 A61K9/28 A61K9/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 076 530 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 13 April 1983 cited in the application see page 38, line 5 - page 39, line 21 see page 122, line 26 - line 29 ---	1-11
E	WO 97 02017 A (ELAN CORP PLC ; CLANCY MAURICE JOSEPH ANTHONY (IE); CUMMING KENNETH) 23 January 1997 see page 32 - page 34; example 12 ---	1-7, 10, 11
A	EP 0 211 991 A (LEO AB) 4 March 1987 cited in the application see claims --- -/-	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 April 1997		Date of mailing of the international search report 0 6. 05. 97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/05346

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 01803 A (MERCK & CO INC ;MCNEILL PPC INC (US); SIMS ROBERT T (US); SLIVKA W) 19 January 1995 see page 11; example 11 -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 96/05346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0076530 A	13-04-83	AU 553845 B	31-07-86
		AU 8892582 A	14-04-83
		BG 41820 A	14-08-87
		CA 1183847 A	12-03-85
		CZ 8206821 A	14-06-95
		CY 1445 A	10-03-89
		HK 81188 A	14-10-88
		KE 3828 A	02-12-88
		LU 88217 A	03-02-94
		SI 8212190 A	30-06-95
		SK 682182 A	05-02-97
		US 4962115 A	09-10-90
		US 5057525 A	15-10-91
		US 5137896 A	11-08-92
		SU 1593569 A	15-09-90
WO 9702017 A	23-01-97	AU 6239496 A	05-02-97
EP 0211991 A	04-03-87	AU 574220 B	30-06-88
		AU 4693485 A	05-03-87
		JP 7064725 B	12-07-95
		JP 62056419 A	12-03-87
		US 4557925 A	10-12-85
WO 9501803 A	19-01-95	AU 7397194 A	06-02-95
		EP 0707492 A	24-04-96
		JP 8512322 T	24-12-96

Form PCT/ISA/210 (patent family searched (July 1993))

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S
Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD
, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, BB, BG
, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL,
IS, JP, KG, KR, LK, LR, LT, LV, M
D, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO
, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ,
VN